

بسم الله الرحمن الرحيم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی:

بررسی سل مقاوم به درمان در استان بوشهر بین سالهای

۱۳۸۸ و ۱۳۹۰

دانشجو

مرضیه شاهین

استاد راهنما

دکتر کتایون وحدت (دانشیار گروه داخلی)

استاد مشاور

دکتر فهیمه هداوند (استادیار گروه داخلی)

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مرداد ماه ۱۳۹۱

تقدیم به قلب تپنده ی زندگیم ، مادر ،
به پاس زیبا ترین لحظه ها یش که فدایم کرد
و به شکرانه ی سالها صبر و بزرگواریش که
نثارم کرد ...

تقدیم به روح پدر که تا ابد ستون استوار دنیای من
است ، به یاد رویای جوانیش ...

و تقدیم به برادرانم که پایه های غرور منند...

نهایت سپاس و قدردانی ام ، گرچه ناچیز،

نثار زحمات بی دریغ استاد گرانقدر

سرکار خانم دکتر وحدت

که همراه ناهمواری ها و رهنمای ناتوانی هایم بودند.

بی شک این نامه ی پایان، بی آغاز و بی انجام می ماند

اگر یاورم نبودند . . .

و با تشکر فراوان از

سرکار خانم دکتر نغمه هنرمند ، مرکز بهداشت استان

بوشهر و بیمارستان دکتر مسیح دانشوری.

چکیده:

بررسی سل مقاوم به درمان در استان بوشهر بین سالهای ۱۳۸۸ و ۱۳۹۰

در سالهای اخیر سل مقاوم به درمان یک تهدید در حال گسترش شناخته شده است. هزینه های درمان MDRTB بیش از ۱۰۰ برابر درمان سل حساس به دارو است ، نیازمند مدیریت طولانی مدت است و عوارض درمانی بیشتری نیز دارد.

مواد و روش کار : نمونه های خلط از کلیه ی بیماران مبتلا به سل مواجه شده با شکست درمان یا عدم پاسخ به درمان در بین سالهای ۱۳۸۸ و ۱۳۹۰ در استان بوشهر جمع آوری و به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری جهت بررسی حساسیت دارویی ارسال گردید ، در این مطالعه از روش RFLP جهت جداسازی DNA و از روش PCR multiplex برای بررسی حساسیت دارویی استفاده شد.

یافته ها : در مجموع در سه سال انجام مطالعه ۲۲۳ بیمار جدید مبتلا به سل در استان بوشهر شناسایی شدند که از این بین ۲۲ نفر با شکست درمان مواجه شدند و در نهایت ۶ مورد از آن ها به عنوان سل مقاوم به درمان (MDRTB) گزارش شدند (۲/۶۹٪).

نتیجه : آمار بدست آمده مشابه آمار ارائه شده ی کشوری است و نزدیک به استان های فارس و خوزستان می باشد ، ولی با این وجود باید از بروز بیشتر MDRTB با درمان صحیح و کامل پیشگیری شود.

فهرست

فصل اول : مقدمه

بخش اول : کلیات

تعریف سل..... ۱

اپیدمیولوژی..... ۲

انتقال عفونت..... ۳

تشخیص..... ۶

درمان..... ۸

سل مقاوم به دارو..... ۹

اپیدمیولوژی..... ۱۴

درمان سل مقاوم به دارو..... ۱۶

بخش دوم : بیان مسئله..... ۱۸

بخش سوم : اهداف و فرضیات مطالعه..... ۱۹

فصل دوم : مروری بر متون

۲۰.....بررسی متون

فصل سوم : مواد و روش کار

۲۶.....مواد و روش کار

فصل چهارم : نتایج

۲۸.....نتایج

فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۳۱.....بحث و نتیجه گیری

۳۹.....منابع

فهرست جداول

جدول ۱ - علل بروز مقاومت دارویی در سل در کشور ها ۱۱

جدول ۲ - نتایج سال ۱۳۸۸ ۲۹

جدول ۳ - نتایج سال ۱۳۸۹ ۲۹

جدول ۴ - نتایج سال ۱۳۹۰ ۳۰

جدول ۵ - شیوع تخمینی سل مقاوم ، در خاورمیانه (۲۰۱۲) ۳۴

۱-۱ کلیات

سل

تعریف

سل یکی از کهن ترین بیماری های شناخته شده در آدمی و عامل مهم مرگ و میر در سراسر دنیاست. عامل بیماری میکوباکتریوم توبرکلوزیس است که نوعا ریه ها را درگیر می کند. گرچه تا یک سوم موارد ، دیگر اعضای بدن نیز درگیر می شوند. چنانچه درمان مناسب صورت گیرد ، تقریبا تمامی عفونت های ناشی از سویه های حساس به دارو بهبود می یابند. اگر درمان انجام نشود ، بیش از نیمی از موارد در طی پنج سال فوت خواهند کرد. میکوباکتریوم به خانواده ی میکوباکتریاسه از راسته ی اکتینومایستال تعلق دارد. از میان گونه های بیماری زا در انسان میکوباکتریوم توبرکلوزیس شایعترین و مهم ترین عامل می باشد. میکوباکتریوم توبرکلوزیس یک باکتری میله ای شکل ، فاقد اسپور ، باریک و هوازی به اندازه ی $3 \times 0.5 \mu m$ می باشد. میکوباکتریوم ها اغلب در رنگ آمیزی گرم خشی هستند ، با این حال زمانی که باسیل ها رنگ شوند ، در اثر اسید الکل ، رنگ خود را از دست نمی دهند ؛ این مشخصه منجر به طبقه بندی آن ها به عنوان باسیل های مقاوم به اسید (acid fast) گردید. در دیواره ی سلولی میکوباکتریوم ها ، چربی ها (مانند مایکولیک اسید) به مولکول های زیرین آرابینوگالاکتان و پپتیدوگالاکتان متصل می شوند. چنین ساختمانی باعث کم شدن قابلیت نفوذ دیواره ی سلولی شده و در نتیجه کاهش اثر بخشی اکثر آنتی بیوتیک ها را به دنبال دارد. (۱)

اپیدمیولوژی

حدود ۲۵۰۰۰ مورد جدید سل در هر سال در ایالات متحده روی می دهد و بروز جهانی آن ۷-۱۰ میلیون مورد می باشد. ابتلا به این بیماری در سرتاسر جهان افزایش یافته است ، زیرا سل عارضه ی مسری اساسی سندرم نقص ایمنی اکتسابی می باشد. در امریکای جنوبی ، به صورت نامتناسب تعداد زیادی از موارد این بیماری در میان کسانی که خارج از این منطقه متولد شده اند و افراد فقیر اتفاق می افتد.(۲)

در سال ۲۰۰۵ بیش از ۵ میلیون مورد جدید سل (از تمام اشکال بیماری ، هم ریوی و هم خارج ریوی) به سازمان بهداشت جهانی (WHO) گزارش شده که بیش از ۹۰٪ موارد آن از کشورهای در حال توسعه بوده است. با این وجود ، به علت سطح پایین بیماریابی و گزارش دهی نا کامل ، موارد گزارش شده فقط حدود ۶۰٪ از کل بیماران را تشکیل میدهد. WHO تخمین زده است که ۸/۸ میلیون مورد جدید بیمار مبتلا به سل در سال ۲۰۰۵ در تمام جهان رخ داده است که ۹۵٪ آن ها در کشورهای در حال توسعه شامل آسیا (۴/۹ میلیون) ، افریقا (۲/۶ میلیون) ، خاورمیانه (۰/۶ میلیون) و امریکای لاتین (۰/۴ میلیون) می باشد. هم چنین تخمین زده می شود که در سال ۲۰۰۵ ، ۱/۶ میلیون مرگ ناشی از سل اتفاق افتاده است که ۹۵٪ آن ها در کشورهای در حال توسعه می باشد. در اواخر دهه ی هشتاد و اوایل دهه ی نود تعداد موارد گزارش شده ی سل در کشورهای صنعتی افزایش یافت. این افزایش عمدتاً با مهاجرت از کشورهای های با شیوع بالای سل ، عفونت با HIV ، مشکلات اجتماعی نظیر افزایش فقر شهری ، بی خانمانی و سوء مصرف مواد ، و انحلال سرویس های درمانی سل مرتبط بوده است. در ایالات متحده با استقرار برنامه های کنترل قوی تر ، در سال ۱۹۹۳ شاهد کاهش مجدد بیماری بودیم. در سال ۲۰۰۵ ، ۱۴۰۹۷ مورد بیماری سل (۴/۸ مورد در هر ۱۰۰.۰۰۰ نفر جمعیت) به مراکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) گزارش شد. در ایالات متحده سل در میان کودکان و نوجوانان از نژاد اروپایی که تنها در دهه های اخیر به ندرت با

مایکوباکتریوم تماس داشته اند ، ناشایع است. در مقابل ، شیوع عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در میان افراد پیر از نژاد قفقازی به علت این که در گذشته جزو افراد پر خطر بوده اند بالاست و این افراد هم چنان در خطر بالایی برای ایجاد سل فعال هستند. هم چنین در ایالات متحده سل بیماری کودکان مبتلا به HIV ، مهاجرین و جمعیت حاشیه نشین آسیب پذیر می باشد. به طور مشابهی در اروپا نیز سل به عنوان یک مشکل مهم بهداشتی عمومی مجددا مطرح شده است که عمدتاً به علت مواردی از بیماری در بین مهاجرینی است که از کشور های با شیوع بالای سل مهاجرت کرده اند. اطلاعات جدید در زمینه ی روند بیماری نشان می دهد که بروز سل در سال ۲۰۰۵ در اکثر مناطق ثابت یا رو به کاهش است ؛ نتیجه ی آن کاهش مختصر جهانی بروز ، نسبت به آمار های سال های قبل است. (۱)

انتقال عفونت

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس اغلب توسط قطره های تنفسی از بیماران مبتلا به سل ریوی عفونی که در حین سرفه ، عطسه و یا صحبت کردن در هوا پخش می شوند ، به سایر افراد انتقال می یابد. این قطره های کوچک به سرعت خشک می شوند ؛ کوچکترین آن ها (با قطر $5-10\ \mu\text{m}$) ممکن است برای چندین ساعت در هوا معلق بماند و حین استنشاق هوا به راه های هوایی انتهایی دست یابد. ممکن است با هر سرفه تا ۳۰۰ قطره عفونی تولید شود. سایر راه های انتقال باسیل سل (نظیر راه پوستی یا از راه جفت) شایع نیستند و اهمیت اپیدمیولوژیک ندارند.

احتمال تماس با بیمار مبتلا به سل مسری ، نزدیکی تماس و طول مدت آن ، میزان عفونت زایی بیمار و محیط مشترکی که تماس روی داده ، همگی از عوامل مهم موثر در احتمال انتقال سل می باشند. چندین بررسی در مورد وجود تماس های نزدیک به روشنی نشان داده اند که بیماران سلی که خلط آن ها

حاوی AFB قابل رویت با میکروسکوپ است بیشترین احتمال انتقال عفونت را دارند. بیمارانی که بیشترین عفونت زایی را دارند ، مبتلا به بیماری ریوی حفره ای یا با شیوع بسیار کمتر مبتلا به سل حنجره ای هستند و خلطی تولید می کنند که محتوی 10^5-10^7 باسیل سل در هر میلی لیتر است (10^5-10^7 AFB/mlit).

بیمارانی که اسمیر خلط منفی و کشت مثبت دارند ، عفونت زایی کمتری دارند و آن هایی که بیماری ریوی با کشت منفی دارند و مبتلایان به سل خارج ریوی اساسا عفونت زا نیستند. در افرادی که عفونت HIV و سل را با هم دارند ، احتمال تشکیل حفره کمتر است ، به همین جهت این افراد در مقایسه با افرادی که عفونت همزمان HIV ندارند ممکن است عفونت زایی کمتری داشته باشند. تجمع در اتاق های با تهویه ی نامناسب ، یکی از مهم ترین عوامل موثر در انتقال باسیل سل است ، چرا که شدت تماس بیمار را افزایش می دهد. به طور خلاصه ، خطر ابتلا به عفونت سل عمدتا توسط عوامل خارجی تعیین می شود. تخمین زده می شود که در محل های دارای شیوع بالای سل ، به علت تاخیر در مراجعه به پزشک و تشخیص بیماری ، هر بیمار AFB مثبت قبل از آن که سل وی تشخیص داده شود ۲۰ فرد در معرض تماسش را آلوده کرده است.

برخلاف خطر ابتلا به عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ، خطر ایجاد بیماری بعد از عفونی شدن عمدتا به عوامل اندوژن نظیر دفاع ایمنولوژیک و غیر ایمنولوژیک ذاتی فرد و سطح عملکرد ایمنی سلولی (CMI) بستگی دارد. بیماری بالینی که مستقما به دنبال عفونت ایجاد می شود تحت عنوان سل اولیه طبقه بندی می شود و در میان کودکان تا ۴ سالگی و افراد دچار سرکوب ایمنی شیوع دارد. اگرچه سل اولیه ممکن است شدید و منتشر باشد اما معمولا با سطح بالای سرایت همراه نیست.(۱) عفونت اولیه معمولا خود محدود شونده است ، انتشار خونی سبب کاشته شدن ارگانیزم در چند عضو می شود ، کانون های نهفته ایجاد می شوند و مکانی برای فعالیت تاخیری مجدد خواهند شد.(۲) هنگامی که عفونت

در سن بالاتری کسب شود احتمال این که سیستم ایمنی بالغ حداقل به طور موقت آن ها را مهار کند بیشتر است. اکثر افراد عفونی شده که نهایتاً دچار بیماری سل می گردند ، در عرض یکی دو سال پس از عفونت ، بیماری سل پیدا می کنند. با این وجود باسیل نهفته ممکن است قبل از این که مجدداً فعال شده و سل ثانویه (یا post primary) ، که اغلب به علت حفره ی مکرر عفونت زا تر از بیماری است ، ایجاد کند ، سالها باقی بماند. به طور کلی برآورد می شود که تا ۱۰٪ افراد عفونی شده در طول زندگی شان نهایتاً دچار سل فعال خواهند شد. این خطر در میان افراد مبتلا به HIV بسیار بیشتر است. عفونت مجدد در فردی که قبلاً عفونی شده ، در مناطق با میزان بالای انتقال سل به وفور دیده می شود و می تواند ایجاد بیماری را تسهیل نماید. سن یک عامل تعیین کننده در خطر بیماری بعد از عفونت می باشد. در میان افراد عفونی شده ، میزان بروز سل در سنین اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی بالاتر است و دلایل آن نامعلوم نیست. بروز بیماری در سنین ۲۵-۳۴ سالگی در زنان به حداکثر می رسد. در این گروه سنی میزان بروز بیماری ممکن است در زنان بیشتر از مردان باشد. در حالی که در سنین بالاتر بر عکس می باشد. در سالمندان احتمالاً به علت ضعف ایمنی و بیماری های همراه خطر بروز بیماری ممکن است افزایش یابد. یکسری از بیماری ها و شرایط ، ایجاد سل را تسهیل می کنند ، قوی ترین عامل خطر سل در میان افراد عفونی شده ، قطعاً عفونت همراه با HIV است که منجر به ضعف ایمنی سلولی می گردد. خطر تبدیل عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نهفته ، به بیماری فعال در ارتباط مستقیم با میزان ضعف سیستم ایمنی بیمار است. (۱) فاکتور های مرتبط با پیشرفت به سمت بیماری بالینی شامل سن (دوره هایی که استعداد بیولوژیکی بیشتری برای ابتلا به سل دارند ، شیرخوارگی ، کودکی و پیری می باشند) ؛ بیماری زمینه ای که پاسخ ایمنی سلولی را ضعیف می کند ؛ دیابت ، گاسترکتومی ، سیلیکوزیس و سارکوئیدوزیس ؛ در فاصله ی زمانی از عفونت اولیه می باشند. درمان ضد $TNF-\alpha$ (مانند اینفلیکسیماب) برای آرتریت روماتوئید یا بیماری التهابی روده می تواند منجر به وخیم شدن عفونت نهفته ی سل شود. (۲)

مسئله ی جهانی همگرایی میان شیوع سل و ایدز یکی از درگیری های اساسی بهداشت جهانی در زمان ماست. WHO ، ۹/۲ میلیون مورد جدید سل را در سال ۲۰۰۶ اعلام کرد که ۷/۷٪ آن ها مبتلا به HIV بودند. سل شایعترین عفونت فرصت طلب در بیماران ایدزی و علت اصلی مرگ در این بیماران می باشد. انواع خارج ریوی ، سل اسمیر منفی در بیماران ضعف ایمنی پیشرفته شایعترند.(۳)

تشخیص

۱. کشف باسیل سل

الف) آزمایش اسمیر مستقیم خلط (Direct smear microscopy) : اساس تشخیص سل ریوی آزمایش مستقیم و ساده ی خلط بیماران مشکوک است. آزمایش میکروب شناسی خلط ، مهم ترین ، در دسترس ترین و ارزان ترین وسیله ی تشخیص سل ریوی به ویژه در بالغین می باشد. در این روش نمونه ی خلط پس از گسترش بر روی لام به روش ذیل نیکسون مورد بررسی قرار می گیرد. برای مثبت شدن این آزمایش نیاز به وجود حداقل ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ باسیل در یک میلی لیتر از نمونه ی خلط است. حساسیت این روش برای شناسایی موارد سل ریوی اسمیر مثبت در مقایسه با آزمایش کشت ، در صورت انجام روی یک نمونه خلط ۸۲-۸۰٪ است و تکرار آن روی نمونه های دوم و سوم خلط ، حساسیت این آزمون را به ترتیب ۱۴-۱۰٪ و ۸-۵٪ افزایش می دهد. این تست در شناسایی باسیل acid fast از ویژگی ۹۸٪ برخوردار است.

ب) کشت : کشت خلط نسبت به آزمایش مستقیم خلط از حساسیت بیشتری برخوردار است ولیکن نتایج آزمایش معمولاً پس از ۴-۸ هفته مشخص می گردد. هم چنین انجام کشت خلط نیازمند وجود مرکزی مجهز ، با تکنیسین های ورزیده است که در همه جا میسر نمی شود. ضمناً کشت خلط به منظور تعیین

هویت مایکوباکتریوم و بررسی مقاومت میکروب در برابر دارو های ضد سل نیز استفاده می گردد. نتیجه ی مثبت آزمایش کشت خلط در افراد دارای علائم ریوی مشکوک که رادیو گرافی سینه ، ضایعات منطبق با سل دارند ولی در آزمایش مستقیم ، خلط آن ها منفی است می تواند مفید باشد.

ج) سایر روش های آزمایشگاهی : لازم به ذکر است که در حال حاضر روش های آزمایشگاهی متفاوت و پیچیده ی میکروبیولوژیک و ایمونولوژیک در مراکز تحقیقاتی در حال آزمایش است. به طور مثال ، PCR که به دلایل مختلف (از جمله پاسخ های مثبت کاذب ، نیاز به تجهیزات و شرایط خاص و هزینه های بالای تمام شده) ، به جز در موارد پژوهشی ، تنها برای موارد شک قوی به اشکال سخت و کشنده ی سل نظیر مننژیت سلی که از طرق دیگر نتوانسته ایم آن را ثابت یا رد کنیم و در عین حال بیمار را خطر مرگ یا معلولیت تهدید می کند ، آن هم فقط در آزمایشگاه های مطمئن از نظر کیفیت این آزمایش به کار برده می شود.

۲. رادیوگرافی

چنانچه قبلا اشاره شد اساس تشخیص سل ریوی آزمایش خلط بیماران مشکوک است و لذا رادیوگرافی در این مورد نقش بارزی ایفا نمی کند ؛ زیرا بیماری های مختلف ریه ممکن است تصاویری مشابه سل در رادیوگرافی نشان دهند و از طرف دیگر سل ریوی ممکن است تظاهرات گوناگون رادیولوژیک داشته باشد ، مضافا این که به کمک رادیوگرافی سینه نمی توان اشکال فعال سل را از غیر فعال قدیمی تشخیص داد. هرگز بر اساس تظاهرات رادیولوژیک به تنهایی درمان ضد سل نباید آغاز شود. با این حال رادیولوژی می تواند بدون شک کمک بزرگی برای تشخیص بالینی در مورد سل کودکان ، سل ریوی با اسمیر خلط منفی و سل خارج ریوی (از جمله سل ارزنی) باشد.